

İlaçta Araştırma-Geliştirme Çalışmaları

TEB 31. Dönem I. Bölgearası Toplantı gündeminde yer alan ilaçta AR-GE çalışmaları ile ilgili olarak Sayın Dr. Ecz. Gönül Üstün tarafından aktarılan bilgilere bu sayımızda yer veriyoruz.

Bu yazıda ilaçta AR-GE için kısa bilgiler aktarıldıktan sonra, konu ile dolaylı ilgisi de olsa, ülkemizde küreselleşme ile ilgili son gelişmelerin yerli ilaç sanayiine etkileri aktarılacaktır.

AR-GE en basit tanımıyla mevcut bilgiden yeni bilgi yaratmaktır. İnsan zekasını, idrakını yönetme ve onu pratikte uygulanabilir ve faydalı sonuçlara dönüştürebilme faaliyetleridir.

İlaç sanayiinde AR-GE denildiğinde, yeni ilaçların, yeni tedavilerin geliştirilmesi anlaşılır.

Geçmişte olduğu gibi, bugün de yeni ilaçlara hayat kurtarıcı olarak, insan ömrünü uzatmak için ya da hastaların ve ailelerin yaşam kalitelerini artırmak için ihtiyaç devam etmektedir.

İlaç Araştırma ve Geliştirme Faaliyetleri riskli, uzun süren ve pahalı faaliyetlerdir.

Laboratuvarla sentezi yapılan 5000 bileşikten sadece birinin yeni ilaç olarak pazara ulaştığı söylenmektedir.

Yeni bir ilacın keşfinden ruhsatının alınmasına kadar geçen süre 1960'larda 8.1 yıldan, şimdi 12-15 yıla çıkmıştır.

YENİ BİR İLACIN GELİŞTİRME MALİYETİ 1970'LERDE 54 MİLYON DOLARDAN ORTALAMA 500 MİLYON DOLARA YÜKSELMIŞTİR.

Yeni ilaç geliştirmesi dendiğinde de hemen akla patent koruması ve patent savaşları gelmektedir.

Araştırmanın, sonuçta başarılı

bir ilaç ürünü verme olasılığını artırmak için bilgisayar programları ile çalışılmaktaysa da birbirlerinin çalışmalarını çok yakından takip ettiklerinden ve zaman zaman yeni ürünler arasında benzerlikler olduğundan, ilaç araştırma ve geliştirmesi yapan firmalar arasında patent savaşları hiç bitmez. Bu patent mahkemeleri son derece pahalı harcamalar gerektirir. Her AR-GE yapan firmanın fikri mülkiyet hakları ile ilgili yasa ve yönetmelikleri çok iyi bilen hukuk departmanları da ayrıca kendi alanlarında sürekli ve yoğun faaliyet göstermektedir.

Gelişmiş ülkeler, kuvvetli, etkin patent koruması isterler. "Bu olmadan ilaç sanayiinden yeni ilaç keşfi beklenmemelidir." denmektedir. Çünkü, yeni ilacın geliştirilme mas-

Tablo 1: 90'LI YILLARDA İLAÇ GELİŞTİRMENİN AŞAMALARI

	Klinik öncesi çalışmalar	Klinik Çalışmalar			
		Faz I	Faz II	Faz III	Faz IV
Süre (yıl)	6.5	1.5	2	3.5	
Test popülasyonu	Laboratuvar ve hayvan çalışmaları	20-80 sağlıklı gönüllü	100-300 hasta gönüllü	1000-3000 hasta gönüllü	
Amaç	Biyolojik aktivitenin ve emniyetlilik (safety) değerlendirmesi	Emniyetlilik (safety) ve doz tayini	Etkinlik değerlendirilmesi ve yan etkilerin aranması	Etkinliğin onaylanması ve uzun süreli kullanımda advers reaksiyonların izlenmesi	Pazarlama sonrası klinik çalışmalar
Başarı Oranı	Değerlendirilen 5000 bileşikten	Klinik çalışmalara 5 bileşik			Pazara 1 bileşik girmektedir

Not: AR-GE fonksiyonları grafiklerde görüldüğü gibi pratikte tam olarak sıralı değildir. Kaynak: Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, 1997.
<http://www.phrma.org/publications/industry/profile97/figures97/2-5.html>

raflarının ve devam eden ilaç araştırmalarının masraflarının patent koruma süresi içinde çıkarılması gereği vardır. Ayrıca bu fatura, buluştan yararlanacak olan tüm dünya vatandaşları tarafından ödenmelidir.

Kuvvetli patent korumanın önemi savunanlar, patent korumasının monopole yol açmadığını ve ardarda yapılan keşifler nedeniyle, aynı endikasyonda başka yeni ilaçların gelişinin buna imkan vermediğini söylemektedirler. (Ancak şirketlerarası evlilikler devam edecek. Tekelleşmenin bu engeli ortadan kalkacak gibi görünüyor.)

Diğer taraftan kuvvetli patent uygulaması başlatan ülkelerde, öncesine göre farmasötik AR-GE faaliyetlerinin arttığı söylenmektedir: İtalya'da zayıf patent koruması kuvvetlendirildikten sonraki 10 yılda AR-GE faaliyetlerinin % 600 arttığı ve Kanada'da patent kanunları 1987'de iyileştirildikten sonra 4 yıl içinde farmasötik AR-GE masraflarının, satışların % 6'sından % 10.6'sına yükseldiği ileri sürülmektedir. (Ancak bu ülkelerin şimdiye kadar önemli bir buluşu piyasaya çıkmamıştır.)

İnsanoğlunun mutluluğu için, yaşam kalitesinin artması için yeni ilaç araştırmalarının devam etmesi gerekmektedir. Gelişmiş ülke devletleri bile artan ilaç araştırma maliyetlerinin neden olduğu ilaç fiyatlarını karşılayamadığından son 10 yıl içinde bazı tedbirler almaya başlamışlardır: Mesela Almanya gibi bazı ülkelerde olduğu gibi, yeni bir ilaç ile ilgili olarak devlet ya da sigorta şirketlerinin geri ödeme yapabilmesi için, yeni ilacın mevcutlara önemli üstünlük sağlaması gereği gibi bazı limitler getirilmiştir. Keza ABD dahil bütün gelişmiş ülkeler jenerik ilaç imalatçılarını destekleyen uygulamalar başlatmışlardır. (OTC'de, batıda araştırmaya dayalı ilaçların maliyetlerinin aşırı yüksekliği nedeniyle, devletlerin vatandaşları için bu

bedelleri ödeyememe durumuna düşmelerinden sonra ortaya çıkan ve her iki taraf için uzlaşmaya dayanan bir çözüm olarak ortaya çıkmıştır.)

Gelişmiş ülkeler, geçmişte kendilerinden düşük uygarlık seviyelerindeki toplumları direkt veya dolaylı olarak sömürerek ulaştıkları istikrarlı sağlam ekonomileri ve sosyal düzeyleri sayesinde bugün bilim ve teknolojiye çok ilerlemiş durumdadırlar ve sistematik olarak her alanda biriktirdikleri bilgiyi koordineli bir şekilde kullandıklarından, ilaç araştırmalarında bugün daha hızlı gelişmeler yapacaklardır. Ancak ürettikleri bilgi ve teknolojinin ürünleri için daha geniş pazarlara ve daha değişik bir dünya düzenine ihtiyaçları olduğundan süreç içerisinde yöntemleri değişmiştir. Bilgi çağının yanı sıra, ülkelerarası sınırları tanımayan ticaretin kutsallığı çağa damgasını vurmaktadır. Ekonomik ve siyasal istikrara kavuşma imkanı olmayan ülkeler de, neredeyse inisiyatifleri dışında, uluslararası anlaşmalarla bu yeni dünya senaryosuna dahil edilmektedir. Bu ülkelerin bazıları neredeyse koşulsuz olarak, bu anlaşmaları kabul ederken, kendine güvenen bazıları belli oranlarda direnebilmekte ve hiç değilse zaman kazanmakta ama bu zamanı mümkün olduğu kadar planlı bir şekilde değerlendirme çabasında görülmektedirler. Hindistan örneği incelemeye değer görünüyor.

Bilindiği gibi Hindistan eski bir İngiliz sömürgesidir. İngilizce konuşma avantajının da katkısıyla, bu ülke ilaç araştırmalarında oldukça önemli mesafe almıştır. (Özellikle doğum kontrolü için ilaç ve aletler, aşılar, tropik hastalıklar için ilaçlar v.s. için geliştirme programları vardır.) Çok sayıda ve iyi yetişmiş farmasötik bilimcileri bulunmaktadır. Uluslararası ilaç hammadde fuarlarındaki standların takriben % 60-70 kadarını her yıl Hintli hammadde üreticileri oluşturmaktadır. Bu

üreticiler içinde üretim yerleri için FDA onayı veya Avrupa otoritelerinden onay almış olanlarının sayısı az değildir. Ama bu ülke GATT'ın meşhur geçici maddelerini kendi lehinde kullanıyor yani patent başvurularını kabul etmek için on yıllık geçiş süresini kullanıyor ve dolayısıyla batıda yeni patent alan ilaçlar için hak sahiplerine münhasır pazarlama hakkı tanımıyor. Bu süre içinde bu yeni hammaddeleri hammadde ve mamul ürün olarak üretebilecek ve kendi ülkesinde ve patent koruması olmayan ülkelere satabilecek. Bu sürenin bitiminde de artık bu ilaçlar yeni olmadığından buna devam edebilecek.

Bilindiği gibi ABD'nin SPECIAL 301 diye uygulamaları var. Ülkeleri, fikri mülkiyet haklarının durumuna göre farklı kategorilere ayırıyor. Hindistan 1991-1993 yılları arasında ABD'nin ticarete mazhar ülke kategorisindeydi. Fakat şimdi, GATT anlaşmasına uymadığı için bu kategoriden çıkarıldı. Türkiye patent yasasını çıkarmadan önce öncelikli izleme kategorisinde iken bugün OUT OF CYCLE oldu. Yani izlemeden çıkarıldı.

Türkiye Hindistan'ın yaptığını yapamadı. Farkında olarak veya olmayarak, daha doğrusu farkında olanlar, farkında olmayanların gafletinden yararlanarak, 1 Ocak 1995 tarihinden itibaren ilaç patent başvurularını işleme almaya başladı. (Belki de iyi oldu. Çünkü bizim rehavetimiz hiç bitmeyecekti.) 1 Ocak 1999'da ilaçta patent koruması başlayacaktır. Başta Türk Eczacıları Birliği olmak üzere konuya hassas bazı çevreler bu süreyi beş yıl daha uzatmak istemektedirler.

İLAÇTA PATENT KORUMASI ERTELENSE DE ERTELENMESE DE, TÜRKİYE'DE PATENT KORUMASI ŞU ANDA FİİLEN BAŞLAMISIR...

Bu koruma batılıların istediği anlamda etkili bir koruma değilse de, şu ana kadar Türk Patent Enstitüsüne başvurusu yapılmış olan yeni ilaçlar için yerli ilaç firmalarının ruhsat alma, üretme ve satma imkanları yoktur. Bunun başlıca iki nedeni var:

1) Dünya Ticaret Örgütü anlaşması ekinde yer alan TRIPS anlaşmasının 70. Maddesinin 9. Paragrafına göre; 1 Ocak 1995'ten itibaren Türk Patent Enstitüsüne patent başvurusu yapılmış olan ilaçlar, başka ülkelerde patent ve ruhsat almış iseler, Türkiye'nin hak sahibine bu ilaçlar için 5 yıl münhasır pazarlama hakkı tanınması zorunluluğu bulunmaktadır. 1995 başında Türk Patent Enstitüsüne başvurusu yapılmış olan yeni ilaçlar batıda pazara çıkmaya başladılar ya da başlamak üzereler ve bu nedenle 2. beş yıllık uzatma süreci içinde bu ilaçlar için Türkiye'de koruma başlayacaktır.

2) Bu birinci neden olmamış olsaydı, yine de bu ilaçlar için yerli firmaların ruhsat alma imkanı yeni ruhsatlandırma yönetmeliği nedeniyle pratikte mümkün olmamaktadır. Herşeyden önce bu kadar yeni bir etken maddenin başkaları tarafından hemen sentezlenmesi ve uygun kalitelerde ve ticari miktarlarda üretilmesi mümkün değildir. Alelacele sentezini yapan ve bu maddeyi üreten bir kaynak bulunduğunu ve sizin de, yerli üretici olarak bu malın kalitesini uygun bulduğunuzu varsayalım. AT ile harmonize edilmiş olan ilaç yönetmeliklerimiz başta ruhsatlandırma yönetmeliği olmak üzere bu madde ile mamul ürün imal etmenize imkan vermeyecektir. En azından ruhsat alabilmeniz mümkün olmayacaktır. Mesela bu malın üreticisi size impürite için "Working Standard" dediğimiz numuneleri vermeyecektir. Eğer mamul ürün katı bir dozaj şekli ise (Tablet, Kapsül v.s.)

biyoeşdeğerlik çalışması yaptırmanız gerekecektir. Bu çalışmayı Türkiye'de yapacak bir araştırma merkezi yok. Avrupa'da yaptırmak isterseniz, CRO'lar bu maddeyi ihtiva eden bir ürünle çalışmayı yapmak istemeyecekler. Yapmayı kabul edebilecek bir merkezi, çalışma bittikten sonra bizim Sağlık Bakanlığımız uygun bulmayabilecek. Herşeye rağmen, bir şekilde bunların hepsinin üstesinden geldiğinizi varsayalım. Siz ürünü pazara verdikten sonra, patent sahibi, büyük deneyim sahibi olduğu patent savaşını bir şekilde başlatıp sizi mahkemeye verebilecek. Bu varsayımlar uzatılabilir. Yerli firmaların yeni yönetmelikler nedeniyle, şu anda o kadar çok işi var ki, bu kadar çok riske Sildenafil (Viagra'nın etken maddesi) için bile girilmez.

Özet olarak Türkiye'de patent koruması fiilen başlamıştır. Bu duruma rağmen, sürenin uzatılması için girişimler başlatıldığında nedene ve ne gibi yararları olabileceğini beraber çalıştığımız arkadaşlarla tartıştık. Bir yerli firmanın araştırmacıları olarak patent konusuna uzun süredir önem veriyoruz. Arkadaşlarımızdan biri Türk İlaç Sanayii'nin ilk ve tek sertifikalı patent uzmanı olmuştur. Bu konuyu bir çok kez arkadaşımızla da (Patent ve marka vekili, Uzman Eczacı Pınar Bulut) konuştuk. Kararımız Türkiye'de ilaçta patent koruma süresinin fiilen başladığı doğrultusundadır.

Bu durumda patent korumasının 5 yıl geciktirilmesinin avantaj ve dezavantajları neler olabilir? Brain Storming/Beyin Fırtınası şeklinde yaptığımız tartışmamızın bu konudaki sonucu şudur:

A) Küreselleşme dalgalarının ülkemize getirdiği yeni uygulamalara Türkiye'de kamuoyunun duyarlı olduğunu gösterecektir. Bu dalgaların daha sonra getireceklerinin hızını yavaşlatacak bir faktör olabilir ancak bu dalgalar er ya da geç gelecektir. Ama, hiçbirşeyi

umursamayan bir toplum yerine, başına gelecekleri tartışan, anlamaya çalışan ve hazırlıklarını yapan bir toplum olabilirsek, hükümetler bu dalgaların gelmesine izin verirken biraz daha dikkatli olacaklardır. Oldu-bittileri hak eden bir toplum olmamalıyız. Fakat dalgalara duyarlı olmak ve sadece reaksiyon göstermek de yetmez. Meslek örgütleri ve diğer sivil kuruluşlar gelmekte olan yeni düzende toplumun yeniden yapılanması için plan ve programların geliştirilmesine katkıda bulunmalı ve çeşitli senaryolar oluşturulmalıdır.

Patent Korumasının 5 yıl daha ertelenmesi istenirken, Türkiye'nin bu süreci nasıl kullanacağını planı da ana hatlarıyla çıkabilseydi, veya ilgili kesimler bunu yapmaya davet edilseydi daha etkili bir çalışma olurdu.

B) Bir diğer husus da Türkiye'de patentle ilgili konularda hukuksal zemin henüz oluşmamıştır. Konuyu yeterince bilen ya da deneyimi olan hukukçuların olduğunu sanmıyorum. Alınabilecek ilave 5 yıl sürede bu konuda hazırlık yapılabilir mi? Çok uluslu şirketlerin deneyimli uluslararası hukukçuları karşısında patent savaşlarına girebilecek hukukçularımız olabilecek mi? Bu konuda yeterli ve uygun mevzuatlarımız tamam mıdır?

C) Alınabilecek ilave 5 yıl içinde yerli sanayi yeni ilaçlar için AR-GE çalışmalarına başlayamayacaktır. Fakat az sayıda da olsa bir kısmı batıda olduğu gibi jenerik ilaç üreticileri olabilecektir. Sürenin uzatılabilmesi için bunlar yeterli avantajlar ise dezavantajları neler olabilecektir?

ABD ve Avrupa'nın gelişmiş ülkeleri böyle bir uzatmadan hoşlanmayacaklardır. Bizi hangi kategoriye sokarlar? AT ile ilişkilerimiz nasıl etkilenir? Yunanistan'ın S300 füzeleri ile ilgili anlaşmazlığımızda, batının bu kızgınlığı Yuna-

nistan'a cesaret verebilecek midir? Komşularımızla ciddi dar boğazlara girildiğinde (Eylül'de füze krizi bekliyor), büyük dostlarımız "Ne haliniz varsa görün mü" diyeceklerdir. Ekonomik ambargolar mı uygulayacaklardır? Olası senaryoları oluşturmak için uzmanlarla görüşmeli ve sonra avantaj ve dezavantajlar teraziye konmalıdır diye düşünüyoruz.

YERLİ İLAÇ SANAYİNİN VARLIĞINI TEHDİT EDEN ÇEVRESEL TEK DEĞİŞİKLİK PATENT YASASI İLE İLGİLİ DEĞİLDİR.

Yerli ilaç sanayi şu anda, fiilen uygulamaya yeni giren batıdaki muadillerine henüz harmonize edilmiş yeni yönetmeliklere uyum sağlamaya çalışmaktadır ve bu uyum için gerekli bilgiye ulaşma ve bu bilgiyi kullanma çabası içindedir. Çünkü bu yönetmelikler üreticiden önemli seviyede bilimsellik talep etmektedir.

İLAÇ YASALARINDA BATIYA UYUM SAĞLANMASI NEDEN GEREKLİ?

AT ile Gümrük Birliği çerçevesinde, malların her iki yönde ticaretinin yapılabilmesi için gerekli: ama Avrupa İlaç Pazarı zaten doymuş bir pazar. Ürünleriniz onların kalite standartlarını karşılarsa bile, bu doymuş pazarda, onların pazarlama teknikleri ile baş edemezsiniz. Kaldı ki sizin ürünlerinizin veya üretim yerlerinizin batı standartlarına uygunluğunu onlara belgeleyemezsiniz. Çünkü ülkemizde akredite edilmiş kalite belgesi veren kuruluşlarımız yok. Batı TSE'yi kabul etmiyor. Teftiş kurullarınızın standartları henüz Avrupa tarafından kabul edilmiyor. FDA veya batı kurumlarından onay almak ise çok pahalı ve alışıktığımız süreçleri gerektiriyor. Ama Türkiye'den daha geri kalmış ülkelere sınırlı miktarlarda ihracat

yapabilme imkanları iyi değerlendirilebilir. Bunun için bile batının kalite standartlarını belli düzeyde tutturmak zorundasınız.

Diğer taraftan çok uluslu şirketlerin ülkemize ürünlerini daha kolay ihraç edebilmeleri içinde standart ilaç mevzuatı gerekiyor. Uluslararası anlaşmalar Türkiye'yi mevzuat uyumuna mecbur tutuyor.

Türkiye'de üretim ve/veya dağıtım faaliyetleri yapan çok uluslu şirketler, yaptıkları çok pahalı ve etkin promosyonlarında ürünlerinin üstün kalitesini vurgularken, yerli üreticilerin dünya standartlarında imalat yapmadıklarını iddia ediyor ve kendi pahalı ürünlerinin sonuçta tedavi maliyetlerini azalttığını ifade ediyorlar. Yerli üretici veya devlet kalitesiz ürünleri halka reva gördükleri için töhmet altında kalıyor. O halde, batı yönetmelikleri ilacın biyoeşdeğer olması gerekiyor dıyorsa, batı kaynaklı bütün bilimsel yayınlar bunu doğruluyorsa, Türkiye'nin İlaç Ruhsatlandırma Yönetmeliğine de bu girecektir nitekim girmiştir. Ama bunun uygulaması pratikte hiç te kolay olmuyor. Yasa çıkmalı iki yıl oluyor ama alt yapı hala oluşmadı. Türk Eczacıları Birliği bu konuda Bakanlığa destek çıkarak bu çalışmaları yapacak ilk merkezin temelini attı. Ne zaman faaliyete geçecek, sorunun ne kadarını çözebilecek bilmiyorum. Biyoeşdeğerlik çalışmaları çok ciddi ve sabır, dikkat ve yoğun bilgi isteyen bir iştir.

İstesek de istemesek de toplumuza yeni bir dünya dayatılıyor. Bu yeni dünyaya belki öfkeleniyorsunuz. İçinizden bu yeni düzene direnelim diyenler oluyor. Ancak nasıl bir direnme olacak? Hangi hedef için ve hangi yöntemlerle? Gelmekte olan yeni dünyanın sanal fotoğraflarını oluşturabilmek gerek. Gerçekleri görmek iyi analiz etmek zorundayız.

Ben yerli sanayide çalışan bir eczacı isem yeni düzende, yerli sanayiinin yerinin olup olmayacağını, olma koşullarını ve bu koşulları oluşturma yol ve yöntemlerini araştırmak ve onları hayata geçirmek için çalışmak durumundayım.

Eczane eczacıları, hızla gelen yeni düzende eczanelerin ve eczacıların yerinin ne olacağını, ne olması gerektiğini belirlemek ve o hedef için çalışmak durumundalar.

Kamu eczacıları çalıştıkları kurumun yeni düzen içindeki fonksiyonlarının ne ve nasıl olacağını düşünmek ve saptadıkları hedefler için çalışmak, kendilerini yetiştirmek durumundadırlar. Batıda bürokrat, teknokrat (Uzman bürokratlar) terimlerinden sonra infokrat terimi de (Yani "bilgi" sahibi bürokratlar) yaygınlaşmıştır.

Ayrıca, çeşitli kesimlerde çalışan eczacılar arasında koordinasyon gerekir çünkü bir bütünün parçalarıdır.

Gelmekte olan düzeni anlamak için her türlü veri elimizde mevcut. Bilginin her türüne ulaşabiliyoruz. İyi sentezler, iyi analizler ve iyi uygulamalar yapmak durumundayız. Sistematik çalışmalar yapmak durumundayız. Çok çalışmalıyız. Batının bizden farkı bu ve bunu asırlardır yapıyor olmaları nedeniyle dünyaya hakim durumdalar.

Zaman çok hızla akıp geçiyor ve biz akan zamanı seyretmek durumundayız. Duyarlı ama sakin olalım. İyi bir takipçi, iyi bir analist, iyi bir sentezci ve iyi bir uygulayıcı olabilmek için çok çalışılmalıdır diye düşünüyorum. Çok çalışmak küreselleşmenin toplum üzerindeki olumsuz etkilerini hafifletebilecek midir? Emin değilim. Ama zaten başka yapacak işimiz yok. Hiç değilse bunu yapalım.